

Peripartumkardiomyopati

– oväntad svikt i anslutning till väntans tider



Av Victoria Hahn-Strömberg,
underläkare, VO Kardiologi,
Gävle sjukhus, Centrum för forskning
och utveckling, Uppsala universitet,
Region Gävleborg,
docent, Institutionen för medicinsk
cellbiologi, Uppsala universitet



Gustav Mattsson,
AT-läkare,
Gävle sjukhus,
Centrum för forskning och
utveckling, Uppsala universitet,
Region Gävleborg



Peter Magnusson,
överläkare, VO Kardiologi,
Region Gävleborg,
doktorand, Centrum för forskning
och utveckling, Uppsala universitet,
Region Gävleborg och Institutionen
för medicin, Karolinska institutet

Peripartumkardiomyopati (PPCM) är en form av hjärtsvikt som uppkommer sent under graviditeten eller under de första månaderna efter förlossningen. Sjukdomen kännetecknas av hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (<45 procent), oftast med en eko-kardiografibild som vid dilaterad kardiomyopati samt allmänna hjärtsviktssymtom.

Tillståndet förväxlas ibland med preeklampsi, hypertensiv kris eller symptom som är normalt förekommande vid sen graviditet och utgör en uteslutningsdiagnos där andra orsaker bör uteslutas, såsom lungembolism, myokardit, kranskärlssjukdom, aryt-mogen högerkammarkardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati eller medfött hjärtfel. Den temporala aspekten är viktig, eftersom hjärtsvikt av annan orsak som demaskeras i samband med den belastning en graviditet utgör inte betraktas som PPCM. Sjukdomen är potentiellt livshotande och fördröjd diagnostik ökar risken för komplicerat förlopp och död.¹

Ritchie beskrev år 1849 hjärtsvikt de första veckorna efter partus.² Det dröjde sedan till 1880 innan obduktionsfynd bekräftade hjärtsvikt hos avliden kvinna efter partus.³ Incidensen av PPCM varierar

beroende på geografiskt område och påverkas sannolikt av underrapportering, feldiagnostisering och olika geografiska populationer. Från USA rapporteras 1:1 000–4 000 födslar.⁴ De högsta incidenserna har rapporterats på Haiti, 1:300 födslar, och i Nigeria, 1:100 födslar.^{5,6} Det förefaller som om afrikansk etnicitet är associerat med högre risk för PPCM, och det finns en koppling till specifika genotyper.^{7,8} Förekomst av preeklampsi samvarierar med PPCM, men också traditioner som frekventa varmbad och högt saltintag kan tänkas spela in.⁹

I Danmark har data från födelseregistret och nationella patientregistret (2005–2015) validerats och visat en incidens på 1:10 149 födslar.¹⁰ I en svensk nationell registerstudie uppgick incidensen till 1:5 719, men diagnosen PPCM validerades inte utan samtliga fall med hjärtsvikt från 3 månader före till 6 månader efter partus inkluderades.¹¹

Etiologi

Orsaken till PPCM är fortfarande inte kartlagd, men autoimmunitet, viral infektion, mikrochimerism, malnutrition, låga natriumnivåer eller hemodynamisk stress har föreslagits som tänkbare bidragande fak-

torer.¹² Den oxidativa stress som leder till klyvning av prolaktin, vilket resulterar i proapoptotiska delar, har tillskrivits vara en patofysiologisk mekanism.¹³

Riskfaktorer

Flera riskfaktorer har identifierats såsom multiparitet, hög ålder vid graviditet, tvillingfödslar, in vitro-fertilisering, afrikansk etnicitet, obesitas och låg socioekonomisk status.^{14,15} Tidigare studier har visat att graviditetshypertoni, preeklampsi, kronisk hypertoni, HELLP-syndrom (hemolys, förhöjda leverenzymmer och lågt antal trombocyter) är riskfaktorer för PPCM.^{16,17} I den svenska studien var preeklampsi den största riskfaktorn för utvecklande av PPCM (oddskvot 11,9), följt av tvillinggraviditet (oddskvot 4,4) och obesitas (oddskvot 2,5).¹¹

Utredning

Vid PPCM, liksom vid hjärtsvikt av annan orsak, är de vanligaste symtomen dyspné, ortopné, trötthet, ankelvullnad, palpitationer, bröstobehag och hosta.^{6,18} Dessa symtom kan även förekomma vid normal graviditet, varför diagnostik av PPCM kan fördröjas eller utebli. Vid uttalad PPCM, exempelvis vid biventrikulärt engagemang förekommer halsvenstas, hepatomegali, lunggrassel och betydande segelklaffsinsufficiens.¹⁹

I status ska vikt, längd och ortostatiskt blodtryckstest ingå. Laboratorieprovtagning bör innefatta C-reaktivt protein, blodstatus, elektrolytstatus, blodfetter, leverstatus, tyroideastatus, hjärtskademarkörer, natriuretiska peptider (till exempel NT-proBNP) och vaskulitscreening även om ingen av dessa undersökningar i sig är specifik för PPCM.

NT-ProBNP är en känslig markör för hjärtsvikt och har visats vara förhöjd hos patienter med PPCM, medan troponin är ospecifik för PPCM men viktig för att utesluta andra orsaker till hjärtsvikt. EKG och ekokardiografi ska utföras vid misstanke om PPCM.^{6,20}

EKG visar inga specifika förändringar, men grenblock (framför allt vänstersidigt) och ST-T-förändringar förekommer. Arytmier kan föranleda vidare utredning; förmaksflimmer/-fladder men också ventrikelta-kykardi kan komplicera förloppet. Ventrikulära men även frekventa supraventrikulära extraslag bör medföra utredning med ekokardiografi samt remiss till kardiolog.

Magnetresonanstomografi av hjärtat är värdefullt för att värdera differentialdiagnoser som ischemisk hjärtsjukdom, myokardit, takotsubokardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, arytrogen högerkammardardiomyopati, hemokromatos och amyloidos. Inflammatoriska tillstånd i hjärtat kan också ses, men i enstaka fall kan positronemissionstomografi (PET) vara värdefullt.⁶

Diagnoskriterier

Enligt Europeiska kardiologföreningen (ESC) definieras PPCM som idiopatisk kardiomyopati med hjärtsvikt sekundär till vänsterkammardilatation i slutet av graviditet eller inom några månader efter graviditet som inte kan förklaras av annan orsak. PPCM är en uteslutningsdiagnos där vänster kammare inte behöver vara dilaterad, men ejektionsfraktionen är nästan alltid mindre än 45 procent.²¹

Behandling

Akut svår hjärtsvikt till följd av PPCM handläggs enligt allmänna akutmedicinska principer. Vid kardiogen chock bör levosimedan (0,5 µg/kg/min under 24 timmar) ges som första linjens inotropa behandling i stället för katekolaminer.²¹ I avsaknad av större studier för hjärtsviktsbehandling vid PPCM rekommenderas behandling såsom vid andra typer av hjärtsvikt med selektiva betablockerare (framför allt bisoprolol och metoprolol), angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare)/angiotensinreceptorblockerare (ARB) och selektiva aldosteronreceptorblockerare (SARA).²¹ Neprilysin-hämmaren sakubitril har en plats



vid hjärtsvikt, men kombineras alltid med ARB-preparatet valsartan. Selektiva betablockerare kan ges i samband med graviditet medan ACE-hämmare/ARB och SARA kan potentiellt verka toxiskt eller teratogent och bör därför undvikas till efter partus.

Hjärtsvikt med dekomensation behandlas med begränsat vätskeintag, lågt saltintag, daglig vikt-/urinmätning och blodtryckskontroller. Loopdiuretika, tiazider, nitrater, hydralaziner och lågdosdigoxin anses säkra under graviditet och vid amning. Behandlingstiden varierar och bör fortgå åtminstone fram till normalisering av ejektionsfraktion. Dock har återfall av hjärtsvikt dokumenterats, varvid fortsatt eller till och med livslång behandling kan övervägas inklusive kardiologisk uppföljning.

Det är därför oklart när hjärtsviktsmedicinering säkert kan avslutas efter normalisering av ejektionsfraktionen. Det finns en ökad risk för tromboembolism vid PPCM, varför antikoagulantia kan övervägas vid ejektionsfraktion ≤ 35 procent. Lågmolekylärt heparin eller orala antikoagulantia kan användas, alternativt ofraktionerat heparin vilket har kort halveringstid och är enkelt att reversera.²²

Experimentella behandlingar med bland annat bromokriptin, pentoxifyllin samt immunglobuliner har använts och visat sig lovande. Bromokriptin blockerar prolaktinfrisättningen, vilket förhindrar klyvning av prolaktin till den kortare toxiska delen som inaktiverar endotelfunktionen samt triggar frisättningen av miRNA146a som påverkar kardiomyocyterna vilket leder till hjärtsvikt. Möjligen kan bromokriptin i kombination med övrig hjärtsviktsbehandling och optimal handläggning i övrigt påverka förloppet gynnsamt.^{13,23} Behandling med bromokriptin 2,5 mg två gånger dagligen i 2 veckor och därefter 2,5 mg en gång dagligen i ytterligare 6 veckor tillsammans med hjärtsviktsbehandling ska övervägas. Eftersom tromboemboliska händelser rapporterats i samband med bromokriptinbehandling bör samtidig antikoagulantia övervägas.²²

Impella™ eller extrakorporeal membranoxygengenering (ECMO) är alternativ vid livshotande hjärtsvikt för att överbrygga tiden till återhämtning, mekanisk hjärtpump (HeartMate 3™) eller transplantation. Patienter som har en ihållande låg ejektionsfraktion på ≤ 35 procent trots optimal farmakologisk behandling under minst 3 månader kan vara aktuella för implanterbar kardiell defibrillator.²⁰ I väntan på eventuell

Referenser

1. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure* 2010;12(8):767-778.
2. Ritchie C. Clinical contribution to the pathology, diagnosis, and treatment of certain chronic diseases of the heart. *Edinburgh Med Surg J* 1849;185:9.
3. Virchow R. Sitzung der Berliner Geburtshaeffer Gesellschaft cbPC. De l'influence reciproque de la grossesse et des maladies du Coer. Thesis.1880 Paris.
4. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, Tang AS, Lemery R, Green MS, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 2006;97(12):1765-1768.
5. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80(12):1602-1606.
6. Garg J, Palaniswamy C, Lanier GM. Peripartum cardiomyopathy: definition, incidence, etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Cardiology in Review* 2015;23(2):69-78.
7. Gentry MB, Dias JK, Luis A, Patel R, Thornton J, Reed GL. African-American women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55(7):654-659.
8. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *The New England Journal of Medicine* 2016;374(3):233-241.
9. Fillmore SJ, Parry EH. The evolution of peripartum heart failure in Zaria, Nigeria. Some etiologic factors. *Circulation* 1977;56(6):1058-1061.
10. Ersboll AS, Johansen M, Damm P, Rasmussen S, Vejstrup NG, Gustafsson F. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome. *European Journal of Heart Failure* 2017;19(12):1712-1720.
11. Barasa A, Rosengren A, Sandstrom TZ, Ladfors L, Schaufelberger M. Heart Failure in Late Pregnancy and Postpartum: Incidence and Long-Term Mortality in Sweden From 1997 to 2010. *Journal of Cardiac Failure* 2017;23(5):370-378.
12. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368(9536):687-693.
13. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128(3):589-600.
14. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *European Journal of Heart Failure* 2017;19(9):1131-1141.
15. Irizarry OC, Levine LD, Lewey J, Boyer T, Riis V, Elovitz MA, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes

återhämtning av ejektionsfraktionen kan en väst med bärbar defibrillator (wearable cardioverter-defibrillator, WCD) vara ett alternativ.²⁴

Prognos

Prognosen skiljer sig mellan olika världsdelar. Hos kvinnor diagnostiserade med PPCM på Haiti är mortaliteten efter 6 månader 14–16 procent, i Sydafrika 10 procent och i USA rapporteras en 1-årsmortalitet på 6–10 procent.²⁵ Mortaliteten 6–12 månader postpartum är 4–14 procent där högst mortalitet (12–14 procent) ses hos afrikanska kvinnor.²⁶ Vänsterkamarfunktionen återställs vanligtvis inom 6 månader efter diagnos, men det finns risk för återfall och även fortsatt hjärtsvikt. I en dansk studie var 1-årsmortaliteten 3,3 procent medan en svensk studie visade nio dödsfall hos patienter med hjärtsvikt jämfört med ett dödsfall i kontrollgruppen, vilket motsvarade en 35-faldig ökning ($p < 0,001$).^{10,11}

Efterföljande graviditeter och kontraception

Patienter med genomgången PPCM och som önskar ny graviditet bör värderas av gynekolog i samråd med kardiolog. Generellt avråds från graviditet tills kammarfunktionen helt återställts, och varje enskilt fall måste noggrant värderas för individuell rådgiv-

ning. Ny graviditet innebär förhöjd risk för återfall. Intrauterina preventivmedel är effektiva och ökar inte risken för trombos medan kombinerade hormonpreparat bör undvikas då dessa ökar risken för trombos, medan progesteronpreparat anses säkra.^{1,27} ■

SLUTSATS

- PPCM är en idiopatisk kardiomyopati med vänsterkammardilatation som debuterar i anslutning till graviditet och som inte kan förklaras av annan orsak.
- Symtomen liknar de som ses vid hjärtsvikt av annan orsak. I de flesta fall återhämtar sig vänsterkamarfunktionen, men tillståndet kan leda till behov av hjärttransplantation/mekaniskt understöd eller till döden.
- Hjärtsviktsmedicinering sker enligt allmänna riktlinjer, men med hänsyn till vilka läkemedel som lämpar sig vid graviditet. Bromokriptin har visat lovande resultat och ska övervägas som tillägg till övrig medicinering.
- Uppföljningarna bör fortsätta under lång tid även vid normaliserad vänsterkamarfunktion, då det finns risk för återfall.
- Det finns risk för återfall i samband med ny graviditet varför individuell rådgivning tillråds.

of Peripartum Cardiomyopathy Between African American and Non-African American Women. *JAMA Cardiology* 2017;2(11):1256-1260. **16.** Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62(18):1715-1723. **17.** Huang GY, Zhang LY, Long-Le MA, Wang LX. Clinical characteristics and risk factors for peripartum cardiomyopathy. *African Health Sciences* 2012;12(1):26-31. **18.** Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, Decara J, Lang RM, Hibbard JU. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstetrics and Gynecology* 2005;105(6):1303-1308. **19.** Ro A, Frishman WH. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiology in Review* 2006;14(1):35-42. **20.** Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011;32(24):3147-3197. **21.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure* 2016;18(8):891-975. **22.** Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure* 2016;18(9):1096-1105. **23.** Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: welcome on BOARD. *European Heart Journal* 2017;38(35):2680-2682. **24.** Reek S. The wearable defibrillator: current technology, indications and future directions. *Current Opinion in Cardiology* 2017;32(1):39-46. **25.** Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, Thiemann DR, Hare JM, Hruban RH, et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *American Heart Journal* 2000;140(5):785-791. **26.** Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mebazaa A, Jackson A, Johnson MR, et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure* 2018;20(6):951-962. **27.** Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2006;32(2):75-81.